

Rec'd PCT/PTO 09 MAY 2005 #2
PCT/KR 03/02441
10/04552
RO/KR 21.11.2003



REC'D 02 DEC 2003

WIPO PCT

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0070428
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 11월 13일
Date of Application
NOV 13, 2002

출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

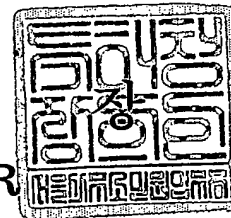
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 11 월 12 일

특 허 청

COMMISSIONER



0020070428

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.11.13
【발명의 명칭】	초임계유체 공정을 이용한 파클리탁셀 고체분산체의 제조 방법 및 이 방법으로 제조된 파클리탁셀 고체분산체
【발명의 영문명칭】	METHOD FOR THE PREPARATION OF PACLITAXEL SOLID DISPERSION BY USING THE SUPERCRITICAL FLUID PROCESS AND PACLITAXEL SOLID DISPERSION PREPARED THEREBY
【출원인】	
【명칭】	한미약품공업 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	WOO, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 백설마을 598동 1302호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김혁진
【성명의 영문표기】	KIM, Hyuk Jin
【주민등록번호】	750302-1018717

0020070428

【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 161-33 106호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김영훈
【성명의 영문표기】	KIM, Young Hun
【주민등록번호】	731008-1120417
【우편번호】	440-320
【주소】	경기도 수원시 장안구 읍전동 525-15 304호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의 한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 이현실 (인) 대리인 장성구 (인)
【수수료】	
【기본출원료】	20 면 29,000 원
【가산출원료】	22 면 22,000 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	12 항 493,000 원
【합계】	544,000 원
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 초임계유체 공정을 이용하여 파클리탁셀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하는 방법 및 이 방법으로 제조된 고체분산체에 관한 것으로, 1) 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시켜 이들의 혼합용액을 제조하는 단계, 2) 초임계유체에 상기 혼합용액을 분무하여 접촉시켜 파클리탁셀과 첨가제 혼합물의 입자를 생성시키는 단계, 3) 상기 입자에 별도의 초임계유체를 도입하여 유기용매를 제거하는 단계, 및 4) 생성된 입자를 회수하는 단계를 포함하는 본 발명의 방법을 이용하면 파클리탁셀의 용해도가 월등히 향상된 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 얻을 수 있으며, 이 고체분산체를 이용하여 생체흡수율이 높은 새로운 파클리탁셀 경구용 및 주사용 제제를 제조할 수 있다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

초임계유체 공정을 이용한 파클리탁셀 고체분산체의 제조 방법 및 이 방법으로 제조된 파클리탁셀 고체분산체{METHOD FOR THE PREPARATION OF PACLITAXEL SOLID DISPERSION BY USING THE SUPERCRITICAL FLUID PROCESS AND PACLITAXEL SOLID DISPERSION PREPARED THEREBY}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 초임계유체 공정 및 장치의 구성을 나타내는 모식도이고,

도 2는 본 발명에서 원료로 사용된 파클리탁셀 원말 (powder)의 시차주사 열량곡선을 나타낸 것이고,

도 3는 본 발명에 따른 파클리탁셀 제제(실시예 1)의 시차주사 열량곡선을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명에 따른 파클리탁셀 제제(실시예 1)의 전자 주사 현미경(SEM) 사진을 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명에 따른 파클리탁셀 제제(실시예 22)의 전자 주사 현미경(SEM) 사진을 나타낸 것이다.

0020070428

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 본 발명은 초임계유체 공정을 이용하여 파클리탁셀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 고체분산체를 제조하는 방법 및 이에 의해 제조된 파클리탁셀 고체분산체에 관한 것이다.
- 7> 파클리탁셀(Paclitaxel)은 우수한 항암작용을 나타내는 약물로서, 특히 난소암, 유방암 및 폐암의 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 유용성에도 불구하고 파클리탁셀은 매우 난용성이어서 생체흡수율이 낮으므로 파클리탁셀의 용해성을 개선하기 위한 많은 노력이 있었다. 예를 들어, 한국특허 공개 95-007872에서는 에탄올과 피마자유의 유도체 계면활성제인 크레모포어^R EL(Cremophor^R EL)을 동일 부피비로 혼합한 용액에 파클리탁셀을 용해하여 제조한 액상형태의 주사제를 개시하고 있다. 시판품인 브리스톨마이어사의 TAXOL^R 주사제는 파클리탁셀 30 mg을 에탄올:크레모포어^R EL(1:1) 혼액 5 ml에 용해한 것이다. 파클리탁셀은 매 3주마다 175 mg/m²(약 300 mg/60 kg)의 용량으로 투여하는 것이 일반적이므로, 파클리탁셀 300 mg 투여시 동시 투여되는 크레모포어^R EL은 25 ml에 해당하는 많은 양이다. 이렇게 과량으로 사용된 크레모포어^R EL은 알러지반응에 의한 과민반응을 일으켜 심각한 부작용을 유발할 수 있는 위험이 있으므로 상기 주사제는 장시간에 걸친 점적주사만이 가능하며 또한 과민반응을 막기 위한 사전 약물요법 등을 위해 환자의 입원이 요구되는 등 많은 불편과 위험이 뒤따른다.
- <8> 따라서, 파클리탁셀의 수난용성을 해결하면서 크레모포어를 사용하지 않거나 소량으로 사용하는 제제를 개발하기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다.

- 예를 들어, 국제특허출원 공개 제WO 00/01366호 및 제WO 01/70220호에서는 리포좀 제제를 언급하고 있으나, 이 또한 제조 방법의 어려움 및 안정성 문제 등의 단점이 있다. 또 다른 예로 국제특허출원 공개 제WO 01/26693호, 제WO 00/53231호 및 제WO 99/53951호 등에서는 신규한 파클리탁셀의 유도체를 제조하여 크레모포어를 사용하지 않은 주사제에 대해 언급하고 있으나, 상기 유도체는 신규물질로서 체내에서 추가적인 독성 등의 문제를 야기시킬 수 있는 위험성이 있다.
- 또한, 경구용의 경우에도 흡수를 위해서는 P-당단백 등과 함께 병용투여되어야 흡수가 일어날 수 있다고 알려져 있으나(Leslie Z. Benet et al., J. Control. Rel. 39:139-143,1996), 이 또한 파클리탁셀이 흡수되기에 충분한 만큼 용해도를 가져야하므로 파클리탁셀의 용해성을 개선한 조성물의 필요성은 절실하다.
- 따라서, 이러한 문제점들을 해결하여 제조가 용이하고 파클리탁셀의 용해도를 향상시켜 크레모포어의 사용량을 최소화한 안정성이 확보된 파클리탁셀 주사제 및 파클리탁셀의 용해성이 개선된 경구용 조성물의 필요성이 급증하고 있는 추세이다.
- 한편, 초임계유체란 임계점 이상의 온도와 압력 하에 있는 비압축성 유체로서, 기존의 유기용매에서는 나타나지 않는 독특한 특징을 나타낸다. 즉, 초임계유체는 액체에 가까운 큰 밀도, 기체에 가까운 낮은 점도와 높은 확산계수, 매우 낮은 표면장력 등의 우수한 물성을 동시에 가지고 있다.
- 초임계유체는 이상기체에 가까운 희박 상태에서부터 액체에 가까운 고밀도 상태까지 밀도를 연속적으로 변화시킬 수 있기 때문에 유체의 평형물성 (용해도), 전달물성 (점도, 확산계수, 열전도도), 분자 뭉침 (clustering) 상태 등을 조절할 수 있다. 따라서, 초임계유체의 물성조절의 용이성을 이용한다면 하나의 용매로 여러 종류의 액체용매에 필적하는 용매특성을 얻

을 수 있다. 특히, 초임계 이산화탄소는 임계온도가 31.1℃로 낮기 때문에 약물과 같은 열변성 물질에 적용하기에 적합하며, 무독성·불연성이고 가격이 매우 저렴할 뿐 아니라 회수하여 재사용할 수 있으므로 여러 환경 친화적인 공정을 설계할 수 있는 등의 많은 장점을 가지고 있기 때문에 의약품질에 적용하기에 매우 이상적이다.

4> 초임계유체의 이러한 독특한 성질을 이용하여 근래에는 특정 물질의 선택적 추출, 추출을 통한 물질의 분석 등의 분야에서 많은 연구가 이루어지고 있으며, 또한 초임계유체를 용매로 사용하거나 역용매 (anti-solvent)로 사용하여 재결정 또는 미세입자를 얻는 방법에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

5> 이에 본 발명자들은 파클리탁셀의 수난용성을 해결하기 위하여 초임계유체를 이용한 공정으로 파클리탁셀의 용해도가 증가된 새로운 제제를 제조하는 방법을 개발하고, 초임계유체 공정의 조작 변수인 온도 및 압력의 변화 또는 함께 사용된 첨가제의 조성 변화를 통해 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 얻어 약물의 용해도가 향상됨을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

16> 본 발명의 목적은 초임계유체 공정을 이용하여 난용성 약물인 파클리탁셀의 용해도가 높은 초미세 수준의 고균질 파클리탁셀 고체분산체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

17> 본 발명의 다른 목적은 상기 방법으로 제조된 파클리탁셀 고체분산체 및 이를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- > 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시킨 혼합용액을 초임계유체에 분무하여 접촉시킴으로써 파클리탁셀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 혼합물 입자를 생성시키는 단계, 및 상기 입자에 초임계유체를 도입하여 상기 유기용매를 제거하는 단계를 포함하는, 난용성 약물인 파클리탁셀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하는 방법을 제공한다.
- > 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조된 초미세 수준의 고균질 고체분산체 및 이를 포함하는 파클리탁셀의 용해도가 향상된 약학 조성물을 제공한다.
- > 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- 1> 상기 제조방법의 기본 원리는 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 적정한 비율로 혼합된 적량의 유기용매에 용해시킨 후 이를 초임계유체로 평형을 이룬 반응구에 노즐을 통해 분사하여 입자를 얻은 뒤 초임계유체를 수 차례 흘려보내 유기용매를 추출해낸 후 초임계유체를 제거함으로써 파클리탁셀의 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하는 것이다.
- 2> 구체적으로, 본 발명에서 초임계유체 공정을 이용하여 파클리탁셀의 초미세수준의 고균질 고체분산체를 제조하는 방법은
- 23> 1) 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시켜 이들의 혼합용액을 제조하는 단계;
- 24> 2) 초임계유체에 상기 혼합용액을 분무하여 접촉시켜 파클리탁셀과 첨가제 혼합물의 입자를 생성시키는 단계;

020070428

- 5> 3) 상기 입자에 별도의 초임계유체를 도입하여 유기용매를 제거하는 단계; 및
- 6> 4) 생성된 입자를 회수하는 단계를 포함한다.
- 7> 상기 제조방법을 각 단계별로 상세히 설명하면 다음과 같다.
- 8> (단계 1) 분무를 위한 파클리탁셀 및 첨가제의 혼합용액 제조
- 9> 단계 1)에서는 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시켜 이들의 혼합용액을 제조하는데, 첨가제는 파클리탁셀의 결정화도 및 용해성을 증가시킬 목적으로 첨가되며, 크게 친수성 폴리머, 계면활성제 및 유지성 물질 등이 사용된다.
- 30> 혼합용액의 제조시에는 파클리탁셀을 용해시킬 수 있는 제1 유기용매와 첨가제를 용해시킬 수 있는 제2 유기용매를 혼합한 후, 여기에 파클리탁셀과 첨가제를 가하여 혼합한다. 이때 제1 유기용매와 제2 유기용매는 7:3 내지 5:5의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있고, 약 6:4의 중량비로 혼합하는 것이 바람직하다. 파클리탁셀을 용해시키기 위한 유기용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아마이드, DMSO 또는 테트라하이드로퓨란 등이 사용될 수 있고, 디클로로메탄이 바람직하다. 또한, 첨가제를 용해시키기 위한 유기용매로는 에탄올, 메탄올 또는 이소프로판올을 사용할 수 있으며, 에탄올이 바람직하다. 상기 두 가지 용매는 서로 잘 섞일 수 있는 용매들이므로 이들의 혼합용액에 두 물질이 완전히 섞인 균일한 용액을 제조할 수 있다.
- 31> 본 발명에 사용할 수 있는 친수성 폴리머로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 히드록시에틸셀룰로오스 (HEC), 유드라짓

(Eudragit) 등이 있으며, 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 바람직하다. 친수성 폴리머의 종류는 분사용 용액의 점도 및 폴리머 자체의 수용해도를 고려하여 적절히 조정할 수 있다. 예를 들어, 액상의 계면활성제의 양이 많아 초임계유체 처리시 고체분산체를 형성할 수 없을 경우 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC)의 양을 증가시키는 것이 바람직하다. 친수성 폴리머는 파클리탁셀 1 중량부에 대해 바람직하게는 0.1 내지 20 중량부, 더욱 바람직하게는 1 내지 10 중량부의 양으로 사용한다.

32> 첨가제로 친수성 폴리머를 사용할 경우 폴리머 및 파클리탁셀의 양을 조절하여 용액의 농도를 적절히 조절하는 것이 중요한데, 농도가 낮을 경우에는 유기용매의 사용량이 많아지고 제조 효율이 떨어지며, 농도가 높을 경우에는 용액의 점도가 높아지고 초임계유체에 분사시 너무 빨리 석출되어 노즐이 쉽게 막히는 결과를 초래한다. 따라서, 용액 중 용매를 제외한 친수성 폴리머의 농도는 약 1 ~ 75 %(w/w), 바람직하게는 10 ~ 20 %(w/w)가 적당하며, 분사노즐 분사구의 직경이 작을수록 낮은 농도의 용액을 제조하는 것이 바람직하다.

33> 또한, 첨가제로 사용될 수 있는 계면활성제의 대표적인 예는 다음과 같다.

34> ① 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물:

35> 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화된 식물성 오일로서, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유(제품명: Cremophor^R 또는 HCOR(Nikkol))가 있다.

36> ② 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류:

37> 예를 들어 모노, 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴, 올레일의 에스테르(제품명: Tween^R, ICI)가 있다.

38> ③ 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르류:

- > 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르(제품명: Myrj^R, ICI)가 있다.
- > ④ 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(제품명: Poloxamer, Pluronic^R 또는 Lutrol, BASF)
- 1> ⑤ 소듐 디옥틸설포숙시네이트 또는 소듐 라우릴 설페이트
- 2> ⑥ 인지질류
- 3> ⑦ 프로필렌 글리콜 모노-지방산 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 디-지방산 에스테르류:
- 4> 예를 들어 프로필렌글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 디라우레이트, 프로필렌글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 및 프로필렌 글리콜 리시노레이트 등을 들 수 있으며 이 중 프로필렌 글리콜 모노라우레이트가 바람직하다.
- 15> ⑧ 천연 식물성 오일 트리글리세리드 및 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르화 반응산물(제품명: Labrafil^R M, Gattefosse)
- 46> ⑨ 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세리드:
- 47> 예를 들어 카프릴릭/카프릭산 모노- 및 디-글리세리드(제품명: Imwitor^R, Huls Am)가 있다.
- 48> ⑩ 소르비탄 지방산 에스테르:
- 49> 예를 들어 소르비탄 모노라우릴, 소르비탄 모노팔미틸 및 소르비탄 모노스테아릴(제품명: Span^R, ICI)이 있다.
- 50> ⑪ 아스코르빈산의 지방산 에스테르:

- 1> 예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트 등이다.
- 2> ⑪ 폴리에틸렌 글리콜 660 하이드록시스테아레이트 (제품명: Solutol^R HS- 15, BASF)
- 3> 계면활성제는 파클리탁셀 1 중량부에 대해 바람직하게는 0.1 내지 60 중량부, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 50 중량부의 양으로 사용한다.
- 4> 주사제용 고체분산체 제조를 위한 계면활성제로는 비이온성 계면활성제를 사용하고, 경구용 고체분산체 제조를 위한 계면활성제로는 모든 계면활성제를 포함한다.
- 5> 추가로 첨가될 수 있는 유지성 성분은 계면활성제와 잘 혼화되며 수중에서 안정하게 유화될 수 있는 약학적으로 허용되는 오일은 어느 것이나 사용할 수 있으나 필수적인 성분은 아니며, 대표적인 예는 다음과 같다.
- 56> ① 지방산 트리글리세라이드류:
 - 57> 바람직하게는 중급 지방산 트리글리세라이드(Medium chain fatty acid triglyceride)로 제품명 미글리올(Miglyol)로 시판되는 코코넛유(fractionated coconut oil)이다.
- 58> ② 모노-, 디- 및 모노/디-글리세라이드류:
 - 59> 바람직하게는 올레산의 모노- 및 디-글리세라이드류이다.
- 60> ③ 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물:
 - 61> 탄소수 8 내지 20의 지방산과 탄소수 2 내지 3의 일가 알칸올의 에스테르 화합물로, 예를 들어 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 리놀레이트, 에틸 올레이트 등이 있다.
 - 62> ④ 천연 식물유 또는 동물성 오일:

- 3> 예를 들어 옥수수유, 올리브유, 대두유, 어유 등이 있다.
- 4> ⑤ 탄화수소류:
- 5> 예를 들어 스쿠알렌, 스쿠알란 등이 있다.
- 6> ⑥ 토크페롤류:
- 17> 예를 들어 토크페롤 또는, 토크페롤 아세테이트, 토크페롤 숙시네이트, 폴리에틸렌글리콜-1000-토크페롤 숙시네이트(TPGS) 등이 있다.
- 38> ⑦ 프로필렌글리콜 지방산 에스테르
- 39> 예를 들어 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트 등이 있다.
- 70> 유지성 성분은 파클리탁셀 1 중량부에 대해 바람직하게는 0 내지 10 중량부, 더욱 바람직하게는 0 내지 5 중량부의 양으로 사용한다.
- 71> (단계 2) 초임계유체에 혼합용액의 분무를 통한 입자의 생성
- 72> 본 단계에서는, 단계 1)에서 제조한 혼합용액을 초임계유체에 분무하여 접촉시켜 파클리탁셀과 첨가제 혼합물의 입자를 생성시킨다. 단계 2)에서 사용할 수 있는 초임계유체로는 초임계 이산화탄소, 초임계 일산화이질소(N_2O), 초임계 삼불화메탄(trifluoromethane), 초임계 프로판, 초임계 에틸렌 또는 초임계 제논(Xenon) 등이 있으며, 초임계 이산화탄소가 바람직하다.
- 73> 스테인레스 스틸로 만들어진 반응구에 초임계유체로 사용할 유체를 주입하고 반응구내의 온도와 압력을 유체의 임계점 이상, 예를 들어 이산화탄소의 경우 임계점인 $31.06^{\circ}C$ 및 73.8

바 (bar) 이상인 온도 35~70℃, 압력 80~200 바, 바람직하게는 온도 40~60℃, 압력 100~150 바의 조건이 되도록 가압, 가온하여 초임계 상태를 유지하고, 반응구가 초임계 상태로 평형을 이룰 때까지 기다린다. 유체의 가압시 일정한 압력을 유지하고 정확한 주입량을 알기 위해 주사 펌프 (syringe pump)를 사용하고, 항온을 유지하기 위해 순환식 항온조나 자동온도조절기를 사용하는 것이 바람직하다.

- 4> 반응구가 초임계 상태로 평형을 이루면 정확한 속도 조절이 가능한 소형 액체 펌프 (liquid pump)를 사용하여 단계 1)에서 제조된 파클리탁셀과 첨가제의 혼합용액을 반응구 내로 일정한 속도로 주입한다. 이때, 노즐의 막힘 현상을 방지하기 위해 혼합용액의 주입 전에 공 (空)용매(단계 1에서 설명한 비율로 혼합된, 제1 용매와 제2 용매의 혼합 용매)를 소량, 예를 들면 3~4 ml 정도 주입하는 것이 바람직하다. 주입되는 공용매의 양이 이보다 많아질수록 이후의 초임계유체에 의한 세척시간은 더 길어지게 된다.
- 75> 주입된 혼합용액은 노즐을 통해 분사되며, 분사된 혼합용액 중 유기용매는 빠른 속도로 초임계유체에 섞여 들어가고 파클리탁셀과 첨가제는 과포화되어 침전되면서 재결정 입자를 생성하게 된다.
- 76> 상기 혼합용액의 주입과 동시에 반응구 내의 초임계유체가 포화되는 것을 방지하기 위하여 초임계유체를 별도로 주입할 수 있다.

77> (단계 3) 초임계유체를 이용한 유기용매의 제거

- 78> 혼합용액의 분무가 끝나면 생성 입자 중의 유기용매를 제거하기 위해 초임계유체를 도입하는 입자 세척과정이 필요하다. 상기 과정에서는 초임계유체를 일정한 속도로 반응구 내로

020070428

주입하면서 반응구 상태를 일정한 압력으로 유지하기 위해 주입속도와 동일한 속도로 배출구를 통해 배출시킨다. 이때, 배출속도를 조절하여 반응구에서 항압을 유지하기 위해 배출구에 역압 조절기 (back pressure regulator)를 연결한다. 배출구는 구멍 크기 (pore size)가 $0.45\ \mu\text{m}$ 인 막 필터를 이중으로 사용하여 입자가 빠져나가는 것을 방지한다.

- 30> 용매가 잔존하게 되면 입자를 수거하기 위해 온도와 압력을 낮추었을 때 용매가 재석출되어 만들어진 입자를 다시 녹여 응집물을 형성하게 되므로 세척과정은 용매가 모두 제거될 때까지 충분히 수행해야 한다. 세척을 위한 초임계유체의 양은 사용된 용매의 양 및 반응구의 크기에 따라 달라지며, 예를 들어, 부피 $92.4\ \text{cm}^3$ 인 반응구의 경우 약 $50 \sim 150\ \text{ml}$ 정도가 바람직하다.

30> (단계 4) 입자의 회수

- 31> 세척과정이 끝나면 반응구로의 초임계유체 공급을 중단하고 초임계유체를 배출시킨다. 이때, 배출이 너무 급속하게 이루어지면 생성된 입자가 손상될 수 있으므로 서서히 배출시키는 것이 바람직하다. 반응구 내의 초임계유체를 모두 제거한 후 반응구 내의 기벽이나 바닥으로부터 입자를 수거한다.
- 32> 회수된 입자는 입경이 0.5 내지 $3\ \mu\text{m}$ 이며, 구형의 고균질 고체분산체를 형성한다. 본 발명의 고체분산체의 열역학적 변화를 DSC (Differential Scanning Calorimeter)로 관찰해보면, 파클리탁셀 원말 (powder)은 156°C 부근에서 강한 흡열피크를 나타내는 반면, 본 발명의 파클리탁셀 고체분산체는 파클리탁셀 원말에서 관찰된 이러한 흡열피크를 나타내지 않는다. 따라

서, 본 발명에 의해 제조된 파클리탁셀의 고균질 고체분산체는 DSC에서 열역학적 변화를 나타낼 만큼 분자배열에 변화가 일어난 초미세 수준의 고균질 고체분산체임을 확인할 수 있다.

> 상기에서 살펴본 바와 같이 본 발명에서는 초임계유체를 역용매로 사용하여 재결정을 얻는 방법을 이용하였는데, 이러한 방법은 초임계유체에 대한 고분자와 약물의 용해도가 매우 낮은 경우에 적용될 수 있다. 초임계유체와 완전히 혼합될 수 있는 일반적인 유기용매에 고분자와 약물을 용해시킨 후 용액을 초임계유체 내에서 노즐을 통해 팽창시키면, 유기용매는 고분자와 약물에 대한 용해력이 감소되어 초임계유체와 혼합되고 고분자와 약물은 과포화되어 침전되면서 재결정 입자를 형성하게 된다. 여기서 분무되는 용액의 종류, 초임계유체의 온도 및 압력 조건 등의 변화를 통해 유기용매의 추출속도를 자유롭게 조절할 수 있어 물성의 변화를 꾀할 수 있으며, 이로 인한 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 제조 및 수용해도 증가를 도모할 수 있다.

34> 본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 파클리탁셀의 초미세 고균질 고체분산체의 포화용해도는 파클리탁셀 원료에 비해 수천배 정도 현저히 증가한다(표 24 참조).

35> 따라서, 본 발명의 초임계유체 공정을 이용한 제조방법에 따른 파클리탁셀의 초미세 수준의 고균질 고체분산체는 수용해도가 향상되어 크레모포어 EL을 함유하지 않거나 적은 양 사용하더라도 재결정 등이 발생하지 않고 쉽게 용해되므로 파클리탁셀의 주사용 제제 및 경구용 제제 등의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

36> 또한, 본 발명에 따르는 파클리탁셀의 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 사용한 주사제의 경우는 부작용면에서 크레모포어를 함유치 않거나 적은 양 사용한다는 장점 외에도 실제

임상 투여시에 기존의 투여 희석 농도인 0.3~1.2 mg/ml의 희석농도보다 더 높은 농도에서도 파클리탁셀의 침전과 같은 재결정이 생성되지 않아 투여시간의 단축 등이 가능한 장점도 있다.

따라서, 본 발명에서는 상기 파클리탁셀 고체분산체를 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 및 첨가제 등과 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이 조성물은 통상의 방법에 따라 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제제화할 수 있다. 경구 투여용 제제로는 예를 들면 정제, 환제, 경질 연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제 등이 있는데, 이들 제제는 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분, 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제제는 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 비경구 투여용 제제의 대표적인 것은 주사제로서 식염수 또는 주사용 오일 등을 포함하는 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다.

88> 상기 제제는 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 추가로 함유할 수 있다.

89> 유효 성분으로서 파클리탁셀은 통상적인 투여량으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

020070428

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용을 한정하는 것은 아니다.

· <실시예 1> 초임계유체 공정에 의한 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 제조 1

· 초임계유체 공정을 이용하여 주사제용 파클리탁셀의 고체분산체를 제조하기 위하여, 하기 표 1과 같은 조성과 함량으로 분무를 위한 파클리탁셀 및 첨가제의 혼합용액을 제조하였다.

> 【표 1】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
Myrj 52	25
솔루톨	0.5
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	420
에탄올	280

14> 우선, 디클로로메탄과 에탄올을 잘 혼합하여 교반하면서 파클리탁셀(Hanmi Pharm. Co., Ltd.)과 약학적으로 허용가능한 첨가제로 친수성 폴리머인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC) 2910(Shin-Etsu)과 계면활성제인 Myrj 52(ICI), 솔루톨(solutol; BASF), 아스코르빌 팔미테이트(Roche), 유지성 성분인 d- α -토코페롤(Roche)을 첨가하여 균질한 혼합용액을 제조하였다.

95> 내부 지름 2.9 cm, 높이 14 cm, 부피 92.4 cm³인 반응구(Greentek21)의 내부 온도를 40℃로 조절하고 주사 펌프 (syringe pump, Isco^R, model 260D)로 이산화탄소를 가하여 반응구 내

부의 압력이 103 바가 되도록 가온, 가압한 후, 초임계 이산화탄소로 평형상태가 될 때까지 유지하였다.

6> 반응구 내부가 평형상태가 되면 먼저 노즐 막힘을 방지하기 위해 공(空)용매(디클로로메탄+에탄올(3:2(v/v)))를 2 ml 정도 반응구 내로 분사한 후 소형 액체 펌프 (liquid pump, NP-AX-15, NIHON SEIMITSU KAGAKU CO., LTD, Japan)를 사용하여 상기 혼합용액을 반응구 내로 주입하였다. 상기 혼합용액이 반응구 내로 주입되어 반응구 내의 모세관 노즐을 통해 분사되면서 초임계 상태에서 고균질의 고체분산체가 생성되었다. 혼합용액 주입과 함께 반응구 내의 초임계 이산화탄소가 포화되는 것을 방지하기 위해 반응구 내로 새로운 이산화탄소를 10 ml/분의 속도로 주입하면서 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배기구를 통해 배출시켰다.

37> 용액의 주입이 끝나면 초임계 이산화탄소에 용해된 용매를 제거하기 위해 7 ml/분의 속도로 새로운 이산화탄소를 반응구 내로 주입하면서 역압 조절기 (back pressure regulator, TESCOM[®], model 26-1723-24-194)를 이용하여 동일한 속도로 반응구 내의 이산화탄소를 배출구를 통해 배출시켰다. 배출구에는 구멍 크기(pore size)가 0.45 μm 인 막 필터를 이중으로 배치하여 입자가 유출되는 것을 방지하였다. 상기 세척과정은 이산화탄소 100 ml를 사용하여 수행하였다.

98> 세척과정이 끝나면 반응구 내의 이산화탄소를 10 ml/분의 속도로 모두 배출시킨 후, 반응구의 기벽과 바닥으로부터 주사제용 파클리탁셀의 초미세수준의 고균질 고체분산체를 회수하였다.

99> <실시예 2> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 2

- 02> 폴리머로 폴리비닐피롤리돈 K-30(BASF)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 2의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

1> 【표 2】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
폴리비닐피롤리돈 K-30	5
Myrj 52	25
솔루톨	0.75
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	400
에탄올	268

- 02> <실시예 3> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 3

- 03> 계면활성제로 트윈 80(ICI)을 사용하고, 온도 43℃, 압력 136 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 3의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

04> 【표 3】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
Myrj 52	10
솔루톨	0.5
트윈 80	20
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	470
에탄올	315

3> <실시예 4> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 4

- 6> 계면활성제로 플루로닉 L-44(BASF)을 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응 조건 및 하기 표 4의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

7> 【표 4】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
플루로닉 L-44	10
솔루톨	0.5
Myrj 52	15
d-α-토코페롤	3
디클로로메탄	410
에탄올	280

38> <실시예 5> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 5

- 09> 폴리머로 HPC(Shin-Etsu)를 사용하고, 계면활성제로 폴록사머 188(BASF)을 사용하며, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 5의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

.10>

【표 5】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPC	7
폴록사머 188	10
솔루톨	0.5
Myrj 52	15
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	416
에탄올	280

1> <실시에 6> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 6

2> 계면활성제로 라브라필 1944(Gattefosse)를 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 6의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

13> 【표 6】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
라브라필 1944	10
Myrj 52	15
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	410
에탄올	270

14> <실시에 7> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 7

- 18> 계면활성제로 트윈 20, 트윈 80(ICI)을 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 7의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

3> 【표 7】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
트윈 80	15
트윈 20	10
d-α-토코페롤	1
디클로로메탄	388
에탄올	258

17> <실시예 8> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 8

- 18> 계면활성제로 스펜(Span) 60(ICI)을 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 8의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

19> 【표 8】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
스펜 60	10
Myrj 52	15
디클로로메탄	376
에탄올	250

20> <실시예 9> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 9

- > 계면활성제로 트윈 80(ICI), PEG 20,000(Union Carbide)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 9의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

> 【표 9】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	5
트윈 80	1.5
PEG 20,000	0.1
아스코르빌 팔미테이트	0.1
d- α -토코페롤	0.2
디클로로메탄	90
에탄올	60

23> <실시예 10> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 10

- 24> 계면활성제로 프로필렌 글리콜(Nikkol)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 10의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

25> 【표 10】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
Myrj 52	2.5
프로필렌 글리콜	1
아스코르빌 팔미테이트	0.1
d- α -토코페롤	0.2
디클로로메탄	134
에탄올	90

6> <실시예 11> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 11

7> 유지성 성분으로 dl- α -토코페릴 아세테이트(Roche)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 11의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

8> 【표 11】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	5
Myrj 52	5
솔루톨	0.2
아스코르빌 팔미테이트	0.2
dl- α -토코페릴 아세테이트	0.4
디클로로메탄	134
에탄올	90

29> <실시예 12> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 12

30> 계면활성제로 에틸 리놀리에이트(Aldrich)를 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 12의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

31> 【표 12】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	3
에틸 리놀리에이트	1
솔루톨	0.2
Myrj 52	7
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	1
디클로로메탄	156
에탄올	104

2> <실시예 13> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 13

- 3> 계면활성제로 프로필렌글리콜 모노카프릴레이트(PGMC, Nikkol)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 13의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

4> 【표 13】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	3
PGMC	0.5
솔루톨	0.2
Myrj 52	7
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	1
디클로로메탄	150
에탄올	100

35> <실시예 14> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 14

- 36> 계면활성제로 Myrj 45(ICI)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 14의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

37> 【표 14】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
솔루톨	0.75
Myrj 45	25
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	424
에탄올	280

3> <실시예 15> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 15

- 3> 계면활성제로 Myrj 59(ICI)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 15의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

0> 【표 15】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
솔루롤	0.75
Myrj 59	25
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d-α-토코페롤	3
디클로로메탄	424
에탄올	280

41> <실시예 16> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 16

- 42> 계면활성제로 Brij 35(ICI)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 16의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

43>

20070428

【표 16】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
솔루톨	0.75
Brij 35	25
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	424
에탄올	280

47> <실시에 17> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 17

5> 계면활성제로 폴록사머 188(BASF)을 사용하고, 온도 45℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 17의 조성으로 상기 실시에 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

6> 【표 17】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
폴록사머 188	25
솔루톨	0.75
d- α -토코페롤	1
디클로로메탄	396
에탄올	264

47> <실시에 18> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 18

48> 계면활성제로 트윈 80, 플루로닉 L-44(BASF)를 사용하고, 온도 40℃, 압력 136 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 18의 조성으로 상기 실시에 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

100020070428

【표 18】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
트윈 80	10
플루로닉 L-44	10
솔루톨	0.75
Myrj 52	10
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	475
에탄올	317

▷ <실시에 19> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 19

▷ 계면활성제로 크레모포어 RH40(BASF)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 19의 조성으로 상기 실시에 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

2> 【표 19】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
크레모포어 RH40	25
솔루톨	0.75
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	1
디클로로메탄	400
에탄올	268

53> <실시에 20> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 20

- 4> 계면활성제로 크레모포어 RH60(BASF)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 20의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

5> 【표 20】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
크레모포어 RH60	30
솔루톨	0.75
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	480
에탄올	320

56> <실시예 21> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 21

- 57> 계면활성제로 크레모포어 RH40(BASF) 및 크레모포어 EL(BASF)을 사용하고, 온도 40℃, 압력 103 바의 초임계 반응조건 및 하기 표 21의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁셀의 주사제용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

58> 【표 21】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	7
크레모포어 RH40	30
크레모포어 EL	5
솔루톨	0.75
아스코르빌 팔미테이트	0.5
d- α -토코페롤	3
디클로로메탄	538
에탄올	360

3> <실시예 22> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 22

- 0> 계면활성제로 소듐 라우릴 설페이트를 사용하고, 온도 40℃, 압력 115 바의 초임계 반응 조건 및 하기 표 22의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁 셀의 경구용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

1> 【표 22】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	5
소듐 라우릴 설페이트	1
디클로로메탄	80
에탄올	53

32> <실시예 23> 초임계유체 공정에 의한 초미세수준의 고체분산체의 제조 23

- 33> 계면활성제로 소듐 라우릴 설페이트를 사용하고, 온도 60℃, 압력 103 바의 초임계 반응 조건 및 하기 표 23의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 초임계유체 공정을 실시하여 파클리탁 셀의 경구용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하였다.

64> 【표 23】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	3
소듐 라우릴 설페이트	0.4
디클로로메탄	50
에탄올	33

65> <실시예 24> 액체 이산화탄소를 이용한 고체분산체의 제조

- 3> 계면활성제로 소듐 라우릴 설페이트를 사용하고, 온도 25℃, 압력 60 바의 반응조건 및 하기 표 24의 조성으로 상기 실시예 1과 동일한 공정을 실시하여 파클리탁셀의 경구용 초미세 수준의 고균질 고체분산체를 제조하려 하였으나, 형성된 입자의 응집이 생겨 독립된 구형의 고체분산체를 제조하지 못하였다.

7> 【표 24】

성분	무게 (g)
파클리탁셀	1
HPMC 2910	5
소듐 라우릴 설페이트	1
디클로로메탄	80
에탄올	53

- 38> <시험예 1> 초임계유체 공정에 의해 제조된 파클리탁셀 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 포화용해도 측정

- 39> 본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 파클리탁셀 고균질 고체분산체의 포화용해도를 측정하기 위해, 상기 실시예 1, 2, 3, 4, 5의 주사제용 고균질 고체분산체, 상기 실시예 22의 경구용 고균질 고체분산체, 및 실시예 24의 액체 이산화탄소를 이용하여 제조한 고체분산체를 실험군 검체로, 일반 파클리탁셀 원료(한미약품공업(주))를 대조군 검체로 사용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

- 70> 과량의 검체 (파클리탁셀로서 약 3 mg)와 정제수 1 mL을 에펜도르프 튜브에 넣어 실온에서 볼텍스 (Glas-Col^R multi-pulse vortex)를 사용하여 동력 (motor) 30, 진동 (pulser) 30의 조건으로 5시간 동안 혼합하였다. 과포화 상태를 벗어날 때까지 약 24시간 동안 실온에 방치한 후 0.45 μm 필터로 여과하여 용해된 파클리탁셀의 양을 측정하기 위하여 HPLC를

수행하였고, 그 결과를 하기 표 25에 나타내었다. HPLC는 펌프로 Hitachi L-7100, 검출기 (Detector)로 Hitachi UV 검출기 L-7400, 주입기 (Injector)로 Rheodyne 7725i, 컬럼으로 Inertsil ODS2 (C18) (5 m, 4.6 mm ×15 cm, GL Science)을 사용하였으며, UV 228 nm 파장에서 측정하였다. 또한, 이동상 (mobile phase)으로 50 % 아세토니트릴 수용액을 사용하였으며, 유속 (Flow rate)은 1 mL/분으로, 주입 용량 (Injection volume)은 20 μ l로 하였다.

1> 【표 25】

검체	포화용해도(ppm)
실시예 1	1800
실시예 2	2000
실시예 3	1700
실시예 4	1800
실시예 5	2100
실시예 22	2500
실시예 24	30
대조군	0.57

72> 상기 표 25에 나타난 바와 같이, 포화용해도는 본 발명의 초임계유체 공정을 이용하여 제조한 고균질 고체분산체들이 액체 이산화탄소를 이용하여 제조한 고체분산체나 파클리탁셀 원료자체보다 유의성 있게 향상되었다.

73> <시험예 2> 초임계유체 공정에 의해 제조된 파클리탁셀의 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 시차주사열량 분석 (DSC 분석)

74> 본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 실시예 1의 고체분산체의 열역학적 변화를 확인하기 위하여 DSC (Differential Scanning Calorimeter)를 이용하여 하기와 같이 시험하였다.

- 5> 구체적으로, 검체 약 3 mg을 마이크로 저울을 사용하여 칭량한 후 알루미늄 팬에 캡을 봉하여 이를 실험군으로 하고 빈 알루미늄 팬과 캡을 대조군으로 하여 온도에 따른 열량의 변화를 관찰하였다. 승온 속도는 분당 10℃로 하여 측정하였고, DSC 기기(Rheometric Scientific, Model: DLOS)를 사용하여 열량 변화를 분석하였다. 검체로는 실시예 1의 고체분산체 및 파클리탁셀 원료를 사용하였다.
- 6> 그 결과, 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이 파클리탁셀 원말 (powder)은 156℃ 부근에서 강한 흡열피크가 나타났는데, 이는 파클리탁셀의 녹는점이 약 150℃인 것에 기인한 것이다. 반면, 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이 본 발명에 따라 제조된 제제의 경우에는 파클리탁셀 원말에서 관찰된 이러한 흡열피크를 나타내지 않았다. 따라서 본 발명에 의해 제조된 파클리탁셀의 고균질 고체분산체는 DSC에서 열역학적 변화를 나타낼 만큼 분자배열에 변화가 일어난 초미세 수준의 고균질 고체분산체임을 확인할 수 있었다.
- 77> <시험예 3> 초임계유체 공정에 의해 제조된 파클리탁셀의 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 전자주사현미경(SEM) 관찰
- 78> 본 발명에 따라 초임계유체 공정을 이용하여 제조된 초미세 고체분산체의 구형입자를 확인하기 위하여 SEM(Scanning Electron Microscopy)를 이용하여 하기와 같이 시험하였다.
- 79> 실시예 1의 주사제용 고체분산체와 실시예 22의 경구용 고체분산체를 각각 시료대에 올려놓고 카본 접착제를 이용하여 검체가 움직이지 않도록 접착시킨 다음, 검체가 접착된 시료대를 이온코팅기의 스테이지에 올려놓고 2~3분간 플래티늄으로 코팅한 후 전자주사현미경(SEM, FEI company, Model: XL30ESEM-FEG)을 이용하여 20 kV의 전압하에서 촬영하였다.

- 0> 그 결과, 도 4와 도 5에서 볼 수 있는 바와 같이 초임계유체 공정을 이용하여 입경 1 μm 이하의 초미세수준의 고균질 고체분산체가 제조되었음을 확인하였다.

【발명의 효과】

- 31> 상기에서 살펴본 바와 같이, 초임계유체 공정을 이용하는 본 발명의 방법에 따라 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제로부터 제조된 초미세 수준의 고균질 고체분산체는 파클리탁셀의 용해도가 크게 향상되어 생체흡수율이 높은 주사제 및 경구제에 적용될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 초임계유체로 사용된 이산화탄소가 무독성, 불연성이고 가격이 저렴하며 회수하여 재사용할 수 있으므로 파클리탁셀 제제의 대량 생산에 유용하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

- 1) 파클리탁셀 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 유기용매에 용해시켜 이들의 혼합용액을 제조하는 단계;
 - 2) 초임계유체에 상기 혼합용액을 분무하여 접촉시켜 파클리탁셀과 첨가제 혼합물의 입자를 생성시키는 단계;
 - 3) 상기 입자에 별도의 초임계유체를 도입하여 유기용매를 제거하는 단계; 및
 - 4) 생성된 입자를 회수하는 단계를 포함하는,
- 파클리탁셀과 약학적으로 허용가능한 첨가제의 초미세 수준의 고균질 고체분산체의 제조 방법.

【청구항 2】

제 1항에 있어서,

단계 1)의 첨가제가 친수성 폴리머 및 계면활성제인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 3】

제 2항에 있어서,

친수성 폴리머가 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스 (HPC), 히드록시에틸셀룰로오스 (HEC) 및 유드라짓 (Eudragit)으로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

제 2항에 있어서,

친수성 폴리머는 파클리탁셀 1 중량부에 대하여 0.1 내지 20 중량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 5】

제 2항에 있어서,

용액 중 용매를 제외한 친수성 폴리머의 농도가 1 내지 75 %(w/w)인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 6】

제 1항에 있어서,

단계 1)의 유기용매는 파클리탁셀을 용해시킬 수 있는 제1 유기용매와 첨가제를 용해시킬 수 있는 제2 유기용매의 혼합용매인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 7】

제 6항에 있어서,

제1 유기용매와 제2 유기용매는 7:3 내지 5:5의 중량비로 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 8】

제 6항에 있어서,

제1 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아마이드, 디메틸설폭사이드 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 9】

제 6항에 있어서,

제2 유기용매는 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 10】

제 1항에 있어서,

단계 2)에서 초임계 이산화탄소와 혼합용액을 온도 35~70℃, 압력 80~200 바 (bar)의 조건에서 접촉시키는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 11】

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항의 방법으로 제조된 파클리탁셀의 고체분산체.

【청구항 12】

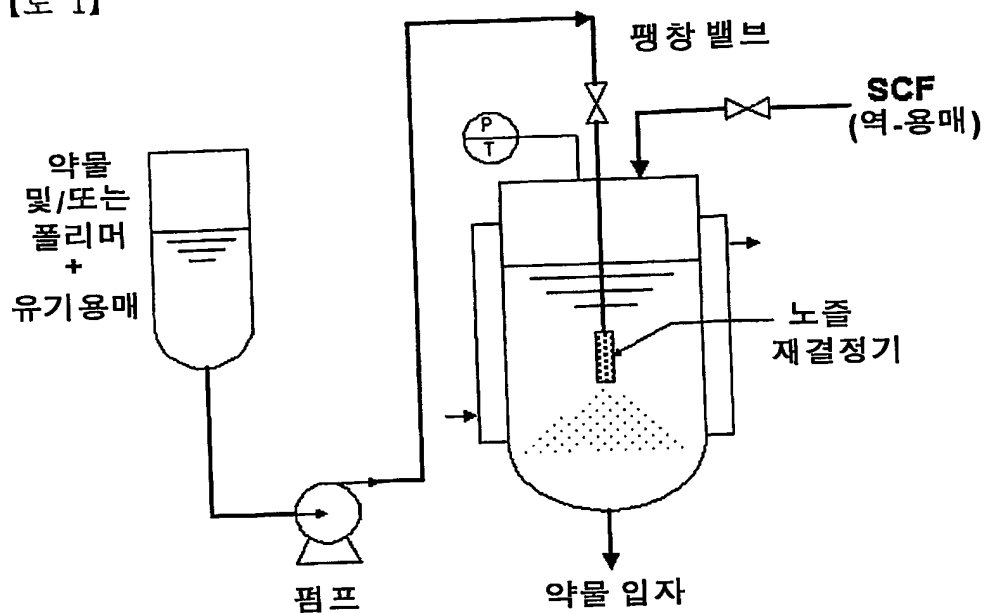
제 11항에 있어서,

원료 파클리탁셀과 비교하여 시차주사열량분석(DSC)에서 열역학적 변화를 나타내는 것을 특징으로 하는 파클리탁셀의 고체분산체.

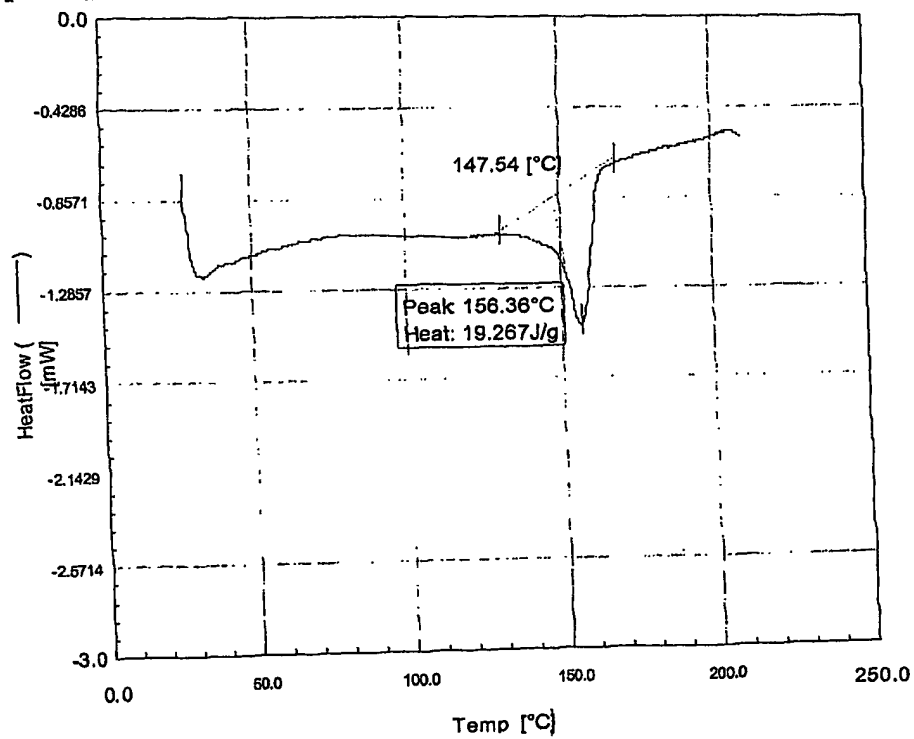
0070428

【도면】

【도 1】

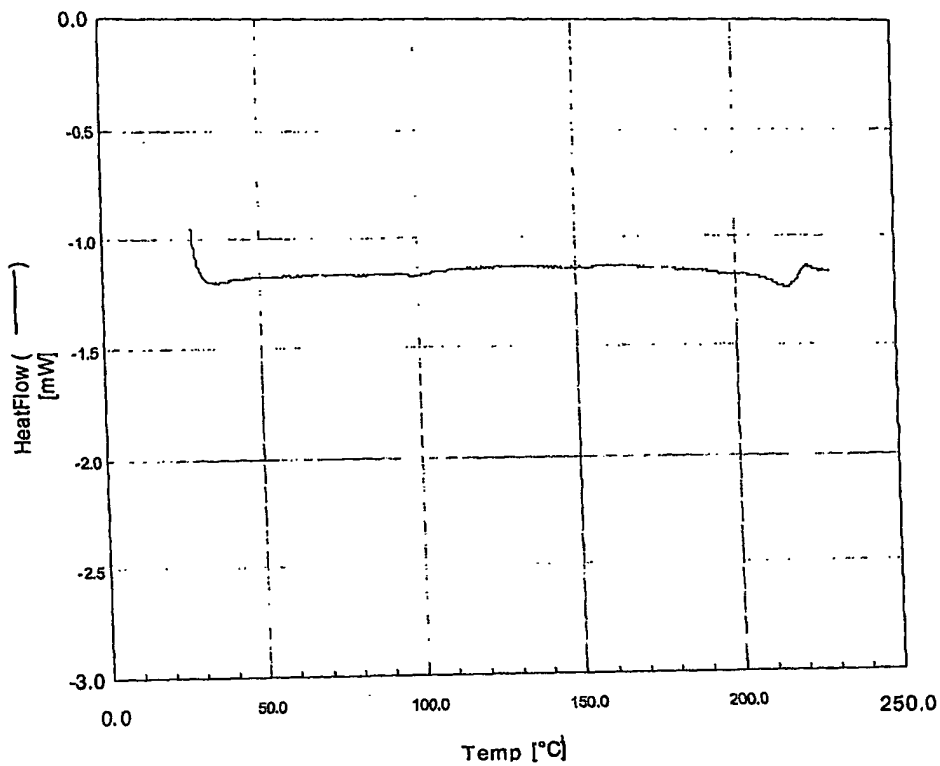


【도 2】

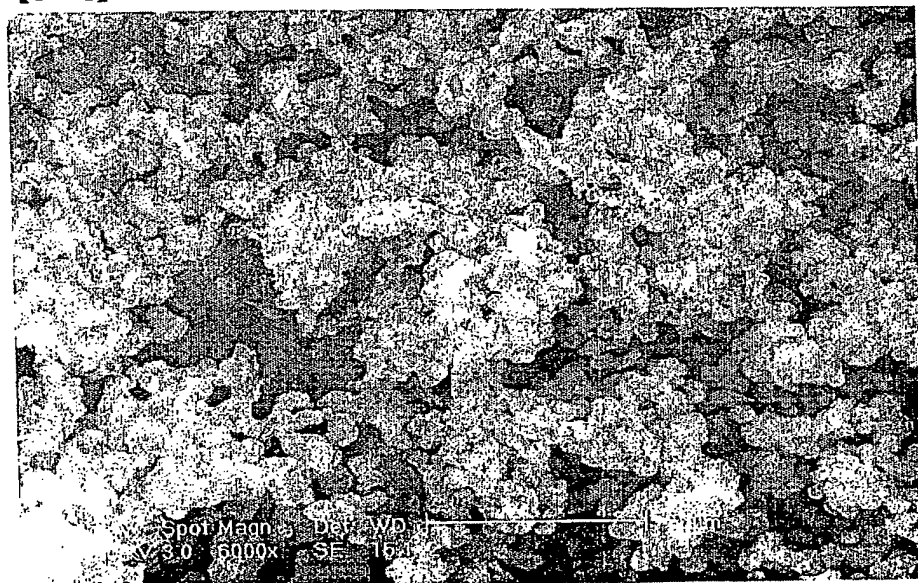


BEST AVAILABLE COPY

【도 3】

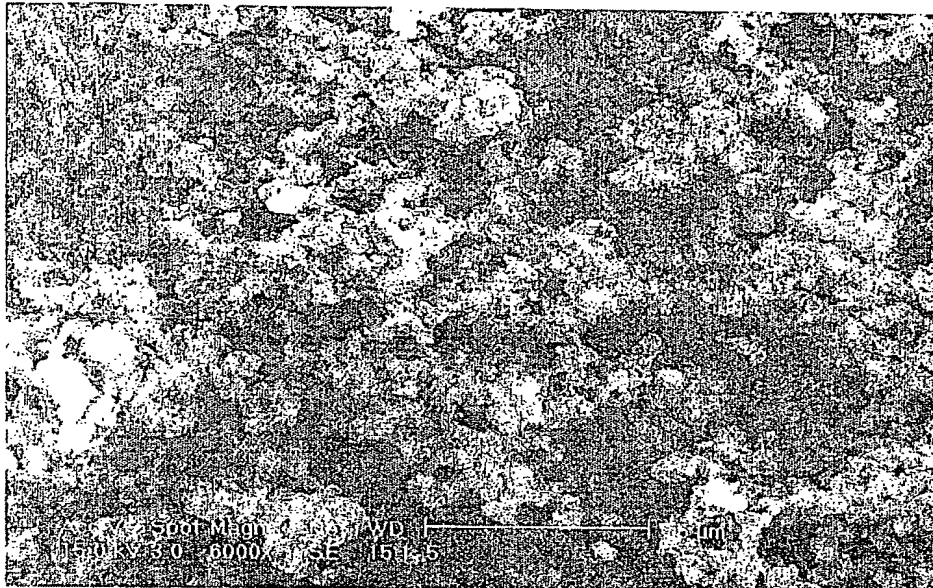


【도 4】



BEST AVAILABLE COPY

【도 5】



BEST AVAILABLE COPY